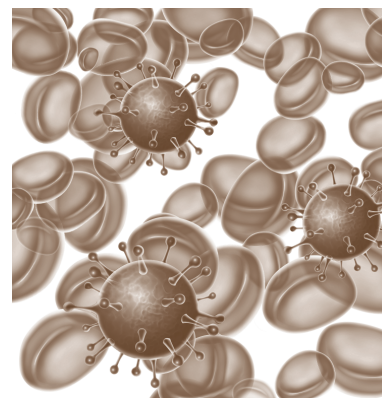


# Эффективность этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции препаратом **Арепливир** (фавипиравир) в зависимости от времени начала лечения (клиническое наблюдение)



**Балыкова Л.А.,  
Павелкина В.Ф.,  
Амплеева Н.П.,  
Селезнева Н.М.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева», Медицинский институт, 430005, г. Саранск, Российская Федерация

Нынешнее тысячелетие ознаменовалось появлением 3 эпидемий коронавирусной инфекции: тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS-CoV или атипичной пневмонии), ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и в течение последнего года – тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV2, COVID-19). COVID-19 оказалась самой распространенной, намного опережающей другие эпидемии по числу зараженных и смертности. Использование вакцины, безусловно, станет важнейшим методом борьбы с новой пандемией. Однако разработка вакцины связана с определенными трудностями как в плане нехватки времени, так и за счет высокого темпа спонтанных мутаций, свойственный всем РНК-вирусам, и коронавирусу в частности. В связи с этим разработка эффективных схем лечения, направленных на ингибирование вируса, подавление вторичных эффектов «цитокинового шторма» и/или модуляцию иммунной системы организма, а также блокаду некоторых специфических звеньев патогенеза COVID-19 (например, гиперкоагуляции), является приоритетным направлением современной медицины. В статье описаны клинические наблюдения, демонстрирующие улучшение клинического статуса пациентов, на фоне применения препарата Арепливир (фавипиравир), блокирующего репликацию вируса и доказавшего свою эффективность, в том числе в контролируемых исследованиях.

**Финансирование.** Клиническое исследование проводилось при поддержке компании ООО «Промомед РУС». Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов.** Набор и обработка материала – Селезнева Н.М., Амплеева Н.П.; написание текста – Павелкина В.Ф., Селезнева Н.М., Балыкова Л.А.; редактирование – Балыкова Л.А.

**Для цитирования:** Балыкова Л.А., Павелкина В.Ф., Амплеева Н.П., Селезнева Н.М. Эффективность этиотропной терапии новой коронавирусной инфекции препаратом Арепливир (фавипиравир) в зависимости от времени начала лечения (клиническое наблюдение) // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3, приложение. № 3. Приложение. С. 18–24. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3S-18-24>

Статья поступила в редакцию 27.08.2020. Принята в печать 02.09.2020.

## Ключевые слова:

COVID-19,  
фавипиравир,  
Арепливир,  
клинический  
случай

## The efficacy of etiotropic therapy for a new coronavirus infection with Areplevir (favipiravir), depending on the time of initiation of treatment (clinical observation)

*Balykova L.A., Pavelkina V.F.,  
Ampleeva N.P., Selezneva N.M.*

Ogarev Mordovia State University, 430005, Saransk, Russian Federation

The current millennium has been marked by the emergence of 3 epidemics of coronavirus infection: severe acute respiratory syndrome (SARS, SARS-CoV or atypical pneumonia), Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV) and, over the past year, severe acute respiratory syndrome caused by the new coronavirus infection (SARS). CoV2, COVID-19). COVID-19 turned out to be the most common, far ahead of other epidemics in terms of the number of infected and mortality. The use of a vaccine will undoubtedly become the most important method of combating a new pandemic, but its creation is associated with certain difficulties, both in terms of lack of time and due to the high rate of spontaneous mutations inherent in all RNA viruses and coronavirus in particular. In this regard, the development of effective treatment regimens aimed at inhibiting the virus, suppressing the secondary effects of the cytokine storm and/or modulating the body's immune system, as well as blocking some

## Keywords:

COVID-19,  
favipiravir,  
Areplevir, clinical  
case

specific links in the pathogenesis of COVID 19 (for example, hypercoagulation) is a priority area of modern medicine. The article describes clinical observations demonstrating an improvement in the clinical status of patients while using the drug Areplivir (favipiravir), which blocks viral replication and has proven its efficacy in controlled trials.

**Funding.** The research was carried out at the initiative of the Promomed RUS company. The sponsor had no influence on the analysis and interpretation of the results.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Contribution.** Choice and processing of material – Selezneva N.M., Ampleeva N.P.; writing text – Selezneva N.M., Pavelkina V.F., Balykova L.A.; editing – Balykova L.A.

**For citation:** Balykova L.A., Pavelkina V.F., Ampleeva N.P., Selezneva N.M. The efficacy of etiotropic therapy for a new coronavirus infection with Areplivir (favipiravir), depending on the time of initiation of treatment (clinical observation). Details of multiple organ damage. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (3). Supplement. 18–24. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3S-18-24> (in Russian)

**Received** 27.08.2020. **Accepted** 02.09.2020.

Нынешнее тысячелетие ознаменовалось появлением 3 эпидемий коронавирусной инфекции: тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS-CoV или атипичной пневмонии), ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и в течение последнего года – тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного новой коронавирусной инфекцией (SARS-CoV2, COVID-19) [1]. Инфекция COVID-19 оказалась самой распространенной, намного опережающей другие эпидемии по числу зараженных и смертности. Безусловно, самым перспективным методом борьбы с распространением инфекции должна стать вакцинация [2]. Однако, с одной стороны, массовое использование вакцины до действительно объективной оценки ее эффективности, безопасности и отдаленных эффектов может не обеспечить должного результата, с другой – высокий темп спонтанных мутаций, свойственный всем РНК-вирусам, и коронавирусу в частности, создает очевидные сложности в создании эффективной вакцины. В связи с этим в дополнение к стандартному поддерживающему уходу изучается эффективность других методов лечения, направленных на ингибирование вируса, подавление вторичных эффектов «цитокинового шторма» и/или модуляцию иммунной системы организма, а также блокаду некоторых специфических звеньев патогенеза COVID-19 (например, гиперкоагуляции) [3, 4].

У большинства пациентов новая коронавирусная инфекция протекает в легкой или среднетяжелой форме, около 5–10% больных могут иметь серьезные, потенциально опасные для жизни проявления и осложнения. Разработка и внедрение в практику эффективных этиотропных препаратов для лечения COVID-19 стало новым приоритетным направлением мирового здравоохранения [5, 6]. Проведено более 300 клинических испытаний и еще столько же в настоящее время продолжается с целью оценки эффективности и безопасности различных противовирусных и иммуномодулирующих препаратов против новой коронавирусной инфекции [7].

По мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время нет антиковидных средств, с однозначно доказанной эффективностью, в том числе противовирусных, поскольку в большинстве испытаний была лишь одна группа вмешательства без параллельного контроля, и некоторые лекарственные средства до сих пор применяются на основе либо *in vitro* исследований, либо экстраполированных данных, либо наблюдательных исследований [8, 9]. Эффективность и безопасность ремдесивира, гидроксихлорохина и хлорохина, умифеновира, лопинавира + ритонавира с интерфероном  $\beta$  1b и без него и фавипиравира была изучена и продолжает изучаться, в том числе

в рандомизированных исследованиях, что дало основание включить их в большинство национальных рекомендаций [10–16]. Наше внимание привлек зарегистрированный в России препарат фавипиравир, блокирующий репликацию вируса и доказавший свою эффективность, в том числе в контролируемых исследованиях [17].

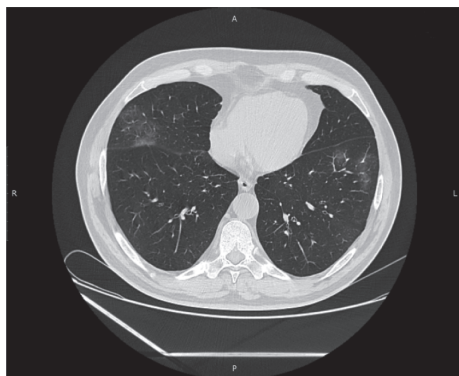
В России фавипиравир выпускается под названием Ареплививир. Противовирусная активность Арепливира при лечении пациентов с COVID-19 подтверждена в ходе открытого рандомизированного многоцентрового сравнительного исследования эффективности и безопасности препарата Ареплививир, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «Промомед РУС», Россия), у пациентов, госпитализированных с COVID-19. Было показано, что терапия исследуемым препаратом позволяет значимо ускорить наступление клинических улучшений, достижение элиминации вируса, улучшение состояния легких по данным компьютерной томограммы (КТ) и выздоровление. В качестве примера приводим клинические наблюдения, демонстрирующее улучшение клинического статуса пациента, быстрое и достаточно полное подавление Ареплививиром воспалительного процесса в легочной ткани.

## Материал и методы

Работа проведена на базе исследовательского центра МГУ им. Н.П. Огарева. Клинические примеры приведены из материалов контролируемого исследования № FAV052020 «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Ареплививир». В исследование были включены пациенты с лабораторно установленным диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, среднетяжелая форма, с развитием двусторонней полисегментарной пневмонии». Диагноз подтверждался методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Диагноз устанавливали в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версии 6 от 28.04.2020 и 7 от 03.06.2020) [18].

Тяжесть состояния пациента и эффективность проводимой терапии COVID-19 оценивали ежедневно по шкале NEWS и категориальной порядковой шкале клинического улучшения [19].

Всем больным в динамике проводили комплексное обследование, включавшее клинический, биохимический анализ крови, коагулограмму и стандартное электрокардиографическое исследование (ЭКГ).



**Рис. 1.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки. В на 7-й день болезни

Для оценки изменений в легких использована КТ легких, с оценкой изменений по эмпирической визуальной шкале (ЭВШ), позволяющей определить степень поражения легких и основанной на визуальной оценке примерного объема уплотненной легочной ткани в обоих легких [20].

### Клинический случай 1

Пациентка В., 1980 г.р., поступила в стационар 7.06.2020 с жалобами на общую слабость, ломоту в теле, першение в горле, сухой кашель, одышку при физической нагрузке.

**Анамнез болезни.** Женщина считает себя больной в течение 7 дней, когда появились общая слабость, першение в горле, сухой кашель, повысилась температура тела до 37,5 °С. Лечилась амбулаторно по месту жительства. С противовирусной целью принимала Гриппферон по 2 капли 5 раз в сутки интраназально, Арбидол® по 200 мг 4 раза в сутки *per os*, с антибактериальной целью – азитромицин по 500 мг 1 раз в сутки. На фоне проводимого лечения сохранялись общая слабость, сухой кашель, температура 37,6–38,7 °С. На 7-й день болезни сделана КТ органов грудной клетки, диагностированы признаки двусторонней полисегментарной пневмонии в стадии прогрессирования (высокой степени вероятности вирусной этиологии, в том числе COVID-19), средней степени тяжести (КТ-2) (вовлечение паренхимы легких до 35% справа, до 35% – слева, зоны уплотнения по типу «матового стекла») (рис. 1). Госпитализирована в ГБУЗ РМ «Республиканская инфекционная клиническая больница».

Хронические заболевания отрицает.

**Эпидемиологический анамнез.** Была в контакте с больным с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией.

**Объективные данные при поступлении в стационар.** Рост – 170 см, масса тела – 80 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 27,7 кг/м<sup>2</sup>

(избыточная масса тела). Температура тела 38,1 °С. Общее состояние средней степени тяжести за счет интоксикационного синдрома и дыхательной недостаточности. Также оценена тяжесть состояния пациентки по шкале NEWS [оценивается в баллах по частоте дыхательных движений (ЧДД), насыщению крови кислородом, необходимости инсуффляции кислорода, температуре тела, систолическому артериальному давлению (САД), частоте сердечных сокращений (ЧСС), изменению уровня сознания)], она соответствовала 6 баллам (средний балл).

Сознание ясное. Кожные покровы чистые, влажные. Подкожная жировая клетчатка развита избыточно. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Носовое дыхание не затруднено, голос не изменен. Слизистая оболочка задней стенки глотки, дужек, мягкого нёба гиперемирована. Грудная клетка нормостеническая, симметричная, обе ее половины равномерно участвуют в акте дыхания. Пальпация ее безболезненна. При перкуссии ясный легочный звук по всем полям. Аускультативно в легких дыхание ослабленное с обеих сторон, хрипов нет. ЧДД 21 в минуту. Сатурация – 94% при дыхании атмосферным воздухом. Сердечные тоны приглушены, ритм правильный, ЧСС 100 в минуту. АД 105/70 мм рт.ст. Периферических отеков не отмечено. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не увеличена. Область почек не изменена. Симптом поколачивания отрицательный. Менингеальные симптомы отрицательные.

При поступлении проведен тест на РНК SARS-CoV-2 (мазки со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки). Выявлена РНК коронавируса, на основании чего, с учетом жалоб, анамнеза заболевания, эпиданамнеза, данных объективного осмотра, КТ органов грудной клетки выставлен клинический диагноз: новая коронавирусная инфекция COVID-19 (подтвержденная, выделена РНК SARS-CoV-2 из носа и ротоглотки 07.06.2020), средней степени тяжести.

Осложнение: внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени тяжести (КТ-2), дыхательная недостаточность I степени.

Пациентке предложено принять участие в клиническом исследовании № FAV052020 «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Ареплибир». Пациентка подписала информированное согласие и рандомизирована в группу Ареплибира. В качестве этиотропной противовирусной терапии ей назначен Ареплибир перорально по схеме: в 1-й день – 1600 мг 2 раза в сутки, в последующие дни (со 2-го по 14-й день) – 600 мг 2 раза в сутки. С антибактериальной целью назначен левофлоксацин по 500 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида, с противовоспалительной целью – дексаметазон 8 мг 2 раза в сутки внутривенно струйно, с антикоагулянтной целью – Фраксипарин® 0,6 мл 2 раза в сутки подкожно, с муколитической и отхаркивающей целью – Бронхорус® 30 мг 3 раза в сутки, жаропонижающей целью –

**Таблица 1.** Клинические показатели пациентки В.

Показатель	Дата наблюдения						
	7 июня	8 июня	9 июня	10 июня	11 июня	12 июня	22 июня
Температура тела, °С	38,1	39,5	37,2	37,0	36,8	36,6	36,4
Сатурация, %	94	95	96	97	97	97	97
ЧСС, в минуту	100	98	82	70	74	76	72
САД, мм рт.ст.	105	120	110	115	120	115	115
Средний балл по шкале NEWS	6	6	4	2	2	0	0

Здесь и в табл. 2–4: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

парацетамол 500 мг при температуре выше 38 °С, с гастропротективной целью – омепразол 20 мг 2 раза в сутки. Рекомендована прон-позиция, кислородотерапия (при снижении  $SpO_2$  ниже 95%).

На 3-й день проводимого лечения отмечена положительная динамика клинической симптоматики: произошла нормализация температуры тела, исчезла одышка. Сатурация кислорода повысилась до 97%, нормализовалась ЧСС, произошло снижение среднего балла с 6 до 4 по шкале NEWS (низкий балл). В табл. 1 приведены основные клинические показания пациентки В.

На момент госпитализации больная по категориальной порядковой шкале клинического улучшения соответствовала 3-й, с 9-го дня – 2-й, с 16-го дня – 1-й категории, что свидетельствует об эффективности терапии.

В первые дни пребывания в стационаре отмечено повышение лейкоцитов до  $8,4 \times 10^9$ /л, повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 39 мм/ч, D-димера до 620 нг/мл, острофазовых белков – ферритина до 200 мкг/л и С-реактивного белка (СРБ) до 92 мг/л. Показатели D-димера на фоне терапии снизились до значений здоровых людей (табл. 2).

Не отмечено отрицательного влияния комплексной терапии на ферментативную активность печеночных ферментов – аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), которые оставались в пределах референтных значений. К моменту выписки пациентки из стационара отмечали увеличение лимфоцитов до 44%, что является благоприятным признаком при вирусных инфекциях. Другие вышеуказанные клинические и биохимические показатели нормализовались. На ЭКГ клинически значимых изменений не выявлено.

В процессе лечения пациентки В. тест на РНК SARS-CoV-2 дважды (18 и 19 июня 2020 г.) показал отрицательный результат, что свидетельствовало об элиминации вируса и эффективности проводимой этиотропной терапии.

По данным КТ органов грудной клетки (15-й день лечения) отмечена положительная динамика патологического процесса в легких. Наблюдалось уменьшение зон уплотнения по типу «матового стекла», объем поражения легочной паренхимы составил 25%, что на 10% меньше исходного (рис. 2).

Описанный клинический пример демонстрирует положительные динамические изменения на фоне проведения комплексной терапии с использованием в качестве этиотропного препарата Арепливир (фавипиравир) в общем состоянии больной, лабораторных, инструментальных методах исследований. После проведенного лечения отмечены улучшение показателей по Категориальной порядковой шкале клинического улучшения, шкале NEWS, нормализация температуры тела с 3-го дня инициации терапии, а также уровня острофазовых белков и параметров коагулограммы (к моменту выписки из стационара). Особо значимыми оказались данные КТ, показавшие эффективность терапии в виде уменьшения зон уплотнения по типу «матового стекла» на 10% к 15-му дню терапии.

Стоит уточнить, что, согласно международным данным, не только тип, но и время начала противовирусной терапии, а именно ранний контроль репликации вирусной РНК, имеют значение для ускорения элиминации вируса и улучшения прогноза заболевания [21, 22]. Согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 7 от 03.06.2020), «...основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний, а именно пневмонии, острого респираторного дистресс-



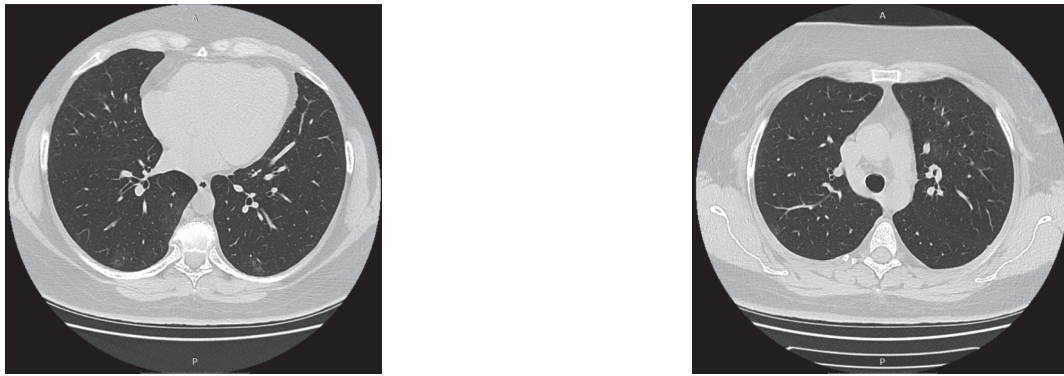
**Рис. 2.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки В. от 21.06.2020

синдрома, сепсиса, тромбозов и тробоземболии» [18]. Однако эпидемиологические данные показывают, что в реальной клинической практике в силу как локальных особенностей организации системы оказания медицинской помощи, так и низкого уровня доверия части населения к медицинским специалистам, а также низкого уровня приверженности назначаемой терапии зачастую нарушается этот принцип, наблюдаются позднее обращение за медицинской помощью, самолечение, отсутствие адекватной противовирусной терапии в первые дни заболевания, несвоевременная постановка диагноза, недооценка медицинскими работниками возможного прогноза заболевания с учетом сопутствующих заболеваний, отсутствие четкой маршрутизации больных при оказании амбулаторного лечения или их госпитализации в стационары [23]. Это приводит к отягощению течения заболевания и повышению уровня летальности.

Таким образом, необходимо иметь в арсенале лекарственных препараты, обладающие высокой степенью терапевтической эффективности даже при их отсроченном назначении. Специфический механизм действия фавипиравира, связанный с его способностью не только подавлять репликацию вирусной РНК (т.е. снижать

**Таблица 2.** Динамика клинико-биохимических показателей лабораторных методов исследования пациентки В.

Показатель	Дата наблюдения		
	8 июня	12 июня	22 июня
Гемоглобин, г/л	142	144	142
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,45	4,43	4,42
СОЭ, мм/ч	39	28	16
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	248	246	201
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	8,4	6,7	6,8
Сегментоядерные нейтрофилы, %	63	57	50
Палочкоядерные нейтрофилы, %	2	1	0
Эозинофилы, %	0	0	0
Лимфоциты, %	30	34	44
Моноциты, %	5	8	6
Гематокрит, %	42	41	41
СРБ, мг/л	92	54	3
АЛТ, МЕ/л	12	18	16
АСТ, МЕ/л	18	20	20
D-димер, нг/мл	<100	620	<100
Ферритин, мкг/л	33,4	200	96
Общий белок, г/л	68	72	74



**Рис. 3.** Компьютерная томограмма (КТ) органов грудной клетки пациентки Н. КТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии (высокой степени вероятности вирусной COVID-19), КТ-2 (вовлечение паренхимы легких – 32%), степень тяжести по КТ: среднетяжелая

эффективность заражения), но и вызывать процессы летального мутагенеза, т.е. ускорять выведение вируса из организма [24], делает его применение перспективным и в контексте рассматриваемой проблемы.

В качестве примера приводим другое клиническое наблюдение, иллюстрирующее высокую эффективность Арепливира даже при его позднем назначении.

### Клинический случай 2

Пациентка Н., 1981 г.р., поступила в стационар 9.06.2020 с жалобами на повышение температуры тела до 38,7 °С, кашель, одышку при незначительной физической нагрузке, потерю обоняния, общую слабость. Больна в течение 18 дней, когда впервые зарегистрированы повышение температуры тела до 37,5 °С, потеря обоняния, сухой кашель, предположительно после контакта с больной COVID-19. Участковым терапевтом диагностирована новая коронавирусная инфекция (мазок из носоглотки от 29.05.2020 – обнаружена РНК коронавируса 2019-nCoV) и назначено лечение умифеновир (Арбидол®) 200 мг 4 раза в течение 5 дней, интерферон альфа-2b (Гриппферон®) 3000 МЕ 4 раза в день интраназально без положительной динамики, затем цефтриаксон 1,0 г внутримышечно 2 раза в день в течение 5 дней, затем левофлоксацин 500 мг 2 раза в день *per os*. Однако на фоне лечения состояние пациентки с отрицательной динамикой: появилась одышка, повышение температуры тела, усилился кашель. На КТ органов грудной клетки от 09.06.2020 признаки двусторонней полисегментарной (высокой степени вероятности вирусной COVID-19) пневмонии. КТ-2 признаки вовлечения паренхимы легких в патологический процесс на 32% (рис. 3).

Объективно при поступлении состояние пациентки средней степени тяжести. Рост – 167 см, масса тела – 80 кг, ИМТ – 29 кг/м<sup>2</sup>.

Сознание ясное. Кожа чистая, горячая, гиперемия щек. Подкожный жировой слой развит избыточно, распределен равномерно. Грудная клетка нормостеническая, симметричная, обе ее половины равномерно участвуют в акте дыхания. Пальпация безболезненна. Перкуторно звук ясный легочный по всем полям. Аускультативно дыхание незначительно ослабленное в нижних отделах с обеих сторон, хрипы не выслушиваются. ЧДД – 22 в минуту. Сатурация – 92% при дыхании атмосферным воздухом. Границы сердца не изменены. Тоны сердца приглушены, ритм правильный, ЧСС – 105 в минуту. Артериальное давление – 130/80 мм рт.ст. Периферических отеков нет. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена. Стул и диурез не нарушены. Тяжесть состояния по шкале NEWS оценена в 6 из 19 баллов. Тест на РНК коронавируса SARS CoV2 от 10.06.2020 оставался положительным.

На момент осмотра, учитывая жалобы, анамнез заболевания, данные объективного обследования, выставлен следующий диагноз.

Основной: новая коронавирусная инфекция COVID-19 средней степени тяжести.

Осложнения: внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония, среднетяжелое течение (КТ-2). Дыхательная недостаточность I степени.

Сопутствующие заболевания: ожирение I степени.

Стоит отметить, что наличие ожирения у пациентки могло стать фактором риска развития более тяжелого течения заболевания, что изначально требовало объективной оценки.

После подписания информированного согласия и включения в исследование пациентка рандомизирована в группу Арепливира. Назначено лечение: пром-позиция, с противовирусной целью – в рамках клинического исследования № FAV052020 Ареплибир перорально по схеме; дополнительно с антибактериальной целью – левофлоксацин внутривенно капельно 500 мг 2 раза в день, с отхар-

**Таблица 3.** Динамика клинического состояния пациентки Н. на фоне лечения Арепливиrom

Показатель	Дата наблюдения						
	9 июня	10 июня	11 июня	12 июня	13 июня	14 июня	24 июня
Температура тела, °С	38,7	38,5	37,8	37,5	36,8	36,5	36,6
Сатурация, %	92	92	94	96	96	97	98
ЧСС, в минуту	100	96	74	72	67	66	70
САД, мм рт.ст.	130	130	135	130	130	125	130
Средний балл по шкале NEWS	6	6	4	2	2	0	0

квивающей целью – ацетилцистеин (Флуимуцил) 600 мг 1 раз в сутки перорально, с антитромботической целью Эликвис® 2,5 мг 2 раза в сутки, парацетамол при температуре тела выше 38 °С.

На фоне проводимой терапии отмечена значительная положительная динамика клинических показателей. Ко 2-му дню от момента госпитализации выявлено уменьшение одышки, снижение температуры тела до 37,8 °С, повышение сатурации кислорода до 94%, нормализация ЧСС, снижение среднего балла с 6 до 4 по шкале NEWS (табл. 3).

Динамика некоторых лабораторных показателей пациентки Н. в табл. 4. В первые дни от момента госпитализации зарегистрированы характерные для новой коронавирусной инфекции изменения в общем и биохимическом анализе крови: повышение СОЭ (43 мм/ч), лейкопения ( $3,7 \times 10^9/\text{л}$ ), лимфоцитоз (44%), моноцитоз (7%), а также повышение уровня СРБ (100 мг/л) и D-димера (702 нг/мл). К 15-му дню лечения у пациентки Н. отмечена нормализация всех вышеуказанных показателей, за исключением D-димера, при этом не зафиксировано клинически значимых изменений уровня фибриногена, протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) (см. табл. 4).

У пациентки Н. 19.06 и 20.06 2020 была зафиксирована элиминация вируса (повторно проведенный тест на РНК коронавируса 2019-нCoV показал отрицательный результат). Также отмечали положительную рентгенологическую динамику к 15-му дню лечения в виде уменьшения объема поражения легочной паренхимы (-12%), рассасывания участков «матового стекла» в обоих легких по данным КТ ОГК (рис. 4).

Переносимость проводимой терапии была хорошая: не отмечено клинически значимых изменений уровня мочевого кислоты, АЛТ или АСТ, а анализ результатов ЭКГ в динамике не выявил никаких изменений, продолжительность интервала QT была в норме и составила 387 мс до лечения и 384 мс на 14-й день терапии.

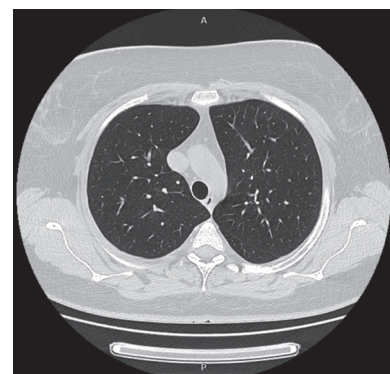
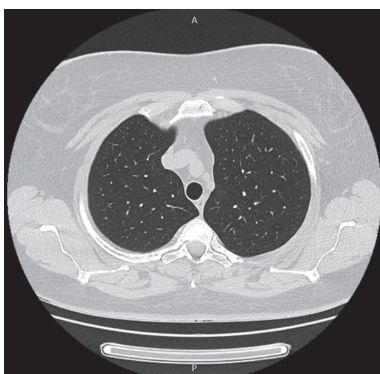
Пациентка выписана из стационара на 15-й день в удовлетворительном состоянии. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует выраженный терапевтический эффект Арепливира у пациентки с новой коронавирусной инфекцией, даже при позднем начале лечения и наличии отягчающих прогноз сопутствующих заболеваний.

Таким образом, результаты приведенных наблюдений позволяют сделать вывод об эффективности применения фавипира-

**Таблица 4.** Динамика лабораторных показателей пациентки Н. на фоне лечения Арепливиrom

Показатель	Дата наблюдения		
	10 июня	14 июня	24 июня
Гемоглобин, г/л	125	125	127
Эритроциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,85	4,69	4,7
СОЭ, мм/ч	43	28	18
Тромбоциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	320	311	300
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	3,7	4,6	4,8
Сегментоядерные нейтрофилы, %	49	65	66
Палочкоядерные нейтрофилы, %	0	0	0
Эозинофилы, %	0	0	0
Лимфоциты, %	44	28	30
Моноциты, %	7	7	4
Общий белок, г/л	78	75	70
СРБ, мг/л	100	40	15
АЛТ, МЕ/л	38	35	35
АСТ, МЕ/л	23	22	20
Мочевая кислота, мкмоль/л	243	220	228
D-димер, нг/мл	702	480	506
АЧТВ, с	24	24	22
Протромбиновое время, с	11	15	14
Фибриноген, мг/дл	220	310	300
Ферритин, мкг/л	96	96	102

вира вне зависимости от времени начала терапии. Это согласуется с мировыми данными о терапии фавипиравиrom у пациентов с коронавирусной инфекцией. В частности, по результатам крупного обсервационного исследования применения фавипиравира в реальной клинической практике у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести ( $n=2158$ ) в Японии [25] более чем у 60% пациентов с тяжелым течением заболевания (пациенты на ИВЛ до применения фавипиравира) на 7-й день терапии препаратом наблюдалось клиническое улучшение, а для пациентов со среднетяжелым (пациенты, у которых до включения в исследование применялись неинвазивные методы кислородной поддержки) и легким течением этот пока-



**Рис. 4.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациентки Н. от 24.09.2020

КТ-признаки двусторонней полисегментарной пневмонии (высокой степени вероятности вирусной пневмонии, в том числе COVID-19), с преобладанием ретикулярных изменений, КТ-1 (вовлечение паренхимы легких – 20%).

затель составил 84,5 и 87,8% соответственно. По мировым данным, у интубированных пациентов обычно выживаемость <20%. При этом уровень летальности в течение месяца от начала терапии фавипиравиром в указанных выше группах составил 5,1; 12,7; 31,7% для легкого, среднего и тяжелого течения соответственно. Данные исследования позволяют считать, что назначение фавипиравира приводит к снижению потребности в ИВЛ и частоты летальных исходов у пациентов с COVID-19 разной степени тяжести.

## Заключение

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 характеризуется высокой заболеваемостью и смертностью людей не только пожилого, но и молодого трудоспособного возраста.

Основным подходом к терапии COVID-19 должно быть упреждающее назначение этиотропного лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний. При этом приоритетным направлением являются исследования в области создания лекарственных препаратов с широким спектром противовирусной активности, низким потенциалом развития резистентности и возможностью успешного применения вне зависимости от времени начала терапии. **Новый лекарственный препарат Арепливир (фавипиравир) обладает уникальным сочетанием высокой эффективности в отношении новой коронавирусной инфекции и благоприятным профилем безопасности, а его наличие в арсенале российских клиницистов уже сейчас дает возможность проведения эффективной борьбы с существующими высокопатогенными вирусными возбудителями.**

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Медицинский институт МГУ им. Н.П. Огарева, Саранск, Российская Федерация:

**Балькова Лариса Александровна (Larisa A. Balykova)** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии, директор

E-mail: larisabalykova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2290-0013>

**Павелкина Вера Федоровна (Vera F. Pavelkina)** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней

E-mail: pavelkina@rambler.ru

**Амплеева Нина Петровна (Nina P. Ampleeva)** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней

E-mail: ampleevanp@yandex.ru

**Селезнева Наталья Михайловна (Natalia M. Selezneva)** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии

E-mail: nata\_rm@mail.ru

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- de Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14 (8): 523–34. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>
- Yang L., Tian D., Liu W. Strategies for vaccine development of COVID-19. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao.* 2020; 36 (4): 593–604. DOI: <https://doi.org/10.13345/j.cjb.200094> (in Chinese)
- McCreary E.K., Pogue J.M. Coronavirus disease 2019 treatment: a review of early and emerging options. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7 (4): ofaa105. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa105>
- Giovane R.A., Rezaei S., Cleland E., Henderson C.E. Current pharmacological modalities for management of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the rationale for their utilization: a review. *Rev Med Virol.* 2020; e2136. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2136>
- Mitjà O., Clotet B. Use of antiviral drugs to reduce COVID-19 transmission. *Lancet Glob Health.* 2020; 8: e639–e640. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30114-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30114-5)
- Wu R., Wang L., Kuo H.D., et al. An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep.* 2020; 6: 56–70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00216-7>
- Esposito S., Noviello S., Pagliano P. Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results. *Infez Med.* 2020; 28 (2): 198–211.
- Bhimraj A., Morgan R.L., Shumaker A.H., et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *Clin Infect Dis.* 2020; ciaa478. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>
- Kalil A.C. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and Randomized clinical trials during pandemics. *JAMA.* 2020. 323 (19): 1897–8. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4742>
- Wang Y., Zhang D., Du G., et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial [published correction appears in *Lancet.* 2020; 395 (10238): 1694]. *Lancet.* 2020; 395 (10236): 1569–78. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31022-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31022-9)
- Cao B., Wang Y., Wen D., et al. A Trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 382 (19): 1787–99. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>
- Zhu Z., Lu Z., Xu T., et al. Arbidol monotherapy is superior to lopinavir/ritonavir in treating COVID-19. *J Infect.* 2020; 81 (1): e21–e23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.060>
- Hung I.F., Lung K.C., Tso E.Y., et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020; 395 (10238): 1695–1704. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31042-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4)
- Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., et al. Interferon-α2b Treatment for COVID-19. *Front Immunol.* 2020; 11: 1061. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01061>
- Ippolito M., Giarratano A., Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care.* 2020; 57: 279–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2020.03.005>
- Chen C., et al. Favipiravir versus arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv. 2020: 2020.03.17.20037432. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.17.20037432>
- Cai Q., Yang M., Liu D., et al. Experimental treatment with favipiravir for COVID-19: an open-label control study. *Engineering.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eng.2020.03.007>
- Временные методические рекомендации (БМП) Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 7 от 03.06.2020. [Temporary guidelines of the Ministry of Health of the Russian Federation "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)", version from June 3, 2020. (in Russian)]
- COVID-19 Therapeutic trial synopsis, draft February 18, 2020. [https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19\\_Treatment\\_Trial\\_Design\\_Master\\_Protocol\\_synopsis\\_Final\\_18022020.pdf](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID-19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf)
- Inui S., Fujikawa A., Jitsu M., et al. Chest CT findings in cases from the cruise ship «Diamond Princess» with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiology: Cardiothoracic Imaging.* 2020; 2: e200110. DOI: <https://doi.org/10.1148/ryct.2020200110>
- Chen J., Qi T., Liu L., et al. Clinical progression of patients with COVID-19 in Shanghai, China. *J Infect.* 2020; 80 (5): e1–e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.004>
- Wu J., Li W., Shi X., et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). *J Intern Med.* 2020; 288 (1): 128–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>
- Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 13.06.2019 № 2/8515-2019-32 «Об итогах эпидемического сезона по гриппу и ОРВИ 2018–2019 гг. и задачах на 2019–2020 гг.» [Letter of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare dated June 13, 2019 No. 2/8515-2019-32 "On the results of the epidemic season for influenza and SARS in 2018–2019 and tasks for 2019–2020". (in Russian)]
- Shiraki K., Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020; 209: 107512. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107512>
- Preliminary report of the favipiravir observational study in Japan - 2020/5/15-Favipiravir Observational Study Group. Available from: [http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19\\_casereport\\_en\\_200529.pdf](http://www.kansensho.or.jp/uploads/files/topics/2019ncov/covid19_casereport_en_200529.pdf)